

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4044274号
(P4044274)

(45) 発行日 平成20年2月6日(2008.2.6)

(24) 登録日 平成19年11月22日(2007.11.22)

(51) Int.Cl.

F 1

A 61 K 36/18	(2006.01)	A 61 K 35/78	C
A 61 P 17/00	(2006.01)	A 61 P 17/00	
A 61 P 17/10	(2006.01)	A 61 P 17/10	
A 61 P 43/00	(2006.01)	A 61 P 43/00	1 1 1
A 61 K 8/97	(2006.01)	A 61 K 8/97	

請求項の数 2 (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-232569 (P2000-232569)
(22) 出願日	平成12年8月1日 (2000.8.1)
(65) 公開番号	特開2002-47194 (P2002-47194A)
(43) 公開日	平成14年2月12日 (2002.2.12)
審査請求日	平成19年6月7日 (2007.6.7)

早期審査対象出願

(73) 特許権者	000135324 株式会社ノエビア 兵庫県神戸市中央区港島中町6丁目13番地の1
(72) 発明者	森 秀司 兵庫県神戸市中央区港島中町6丁目13-1 株式会社ノエビア 神戸研究所内
(72) 発明者	岡野 由利 兵庫県神戸市中央区港島中町6丁目13-1 株式会社ノエビア 神戸研究所内
(72) 発明者	正木 仁 兵庫県神戸市中央区港島中町6丁目13-1 株式会社ノエビア 神戸研究所内

審査官 上條 のぶよ

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】微生物性リバーゼ阻害剤、及びこれを含有するニキビ用皮膚外用剤並びにフケ用皮膚外用剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

アマニン抽出物を有効成分とするニキビの予防及び治療用皮膚外用剤。

【請求項 2】

アマニン抽出物を有効成分とするフケ抑制用皮膚外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】

この発明は、新規な微生物性リバーゼ阻害剤、及びこれを含有するニキビ用皮膚外用剤、並びにフケ用皮膚外用剤に関する。さらに詳しくは、微生物性のリバーゼに起因する疾患を安全に予防、防止することのできる、微生物性リバーゼ阻害剤、及びこれを有効成分として含有するニキビの予防及び治療に有効なニキビ用皮膚外用剤、フケ抑制に有効なフケ用皮膚外用剤に関するものである。

10

【0 0 0 2】

【従来の技術】

皮脂腺の肥大増殖や毛囊孔の角化亢進等が原因となって皮脂が溜まると、毛囊の毛漏斗に存在する皮膚常在菌のニキビ桿菌や皮膚ブドウ状球菌が増加し、これらの菌のリバーゼが皮脂を構成している皮質成分の内のトリグリセリドを分解して遊離脂肪酸に変え、この遊離脂肪酸が上皮に作用し、各種の酵素を産生して、ニキビ、皮膚炎、フケ等の要因になるといわれている（光井武夫「新化粧品学」p29-30, 1993）。

20

【0003】

これに対し、微生物性のリバーゼを阻害してニキビ、皮膚炎、フケなどを抑制又は予防する薬剤の開発は未だあまり進められておらず、テトラサイクリン及び金属塩（特開昭59-1876919号公報）、ビワ抽出物（特開平10-265364号公報）、コラ・デ・カバロ抽出物（特開平11-228338号公報）等が開示されているにすぎない。しかしながら、これらの薬剤は他の配合成分との関係から微生物性リバーゼ阻害効果を発揮できなかったり、局所適用における安全性、有効性の点で必ずしも満足できるものではなかった。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

10

そこで本発明においては、安全性が高く、局所適用で微生物性リバーゼに対する阻害効果を有効に発揮し得る微生物性リバーゼ阻害剤、及びこれを含有するニキビ用皮膚外用剤並びにフケ用皮膚外用剤を得ることを目的とした。

【0005】

【課題を解決するための手段】

上記の課題を解決するべく種々検討した結果、イラクサ属植物をはじめ、特定の植物抽出物において、有効な微生物性リバーゼ阻害作用を見いだした。そしてこれらの植物抽出物からなる微生物性リバーゼ阻害剤を配合した皮膚外用剤を皮膚に適用した場合にはニキビ治療効果が、頭皮に適用した場合にはフケ抑制効果が認められ、しかも有効濃度において、皮膚刺激性及び皮膚感作性を全く示さないことを確認して、本発明を完成するに至った。

20

【0006】

すなわち本発明においては、イラクサ属植物、シナノキ属植物、ニワトコ属植物、アマニン、サイシン類、ミカン属植物の葉、から選択される1種又は2種以上の植物の抽出物を、有効成分として含有させて微生物性リバーゼ阻害剤を得、さらにこれを含有させて、ニキビ用皮膚外用剤及びフケ用皮膚外用剤を得る。

【0007】

【発明の実施の形態】

まず、本発明において抽出物を得るのに用いる植物について説明する。

【0008】

30

イラクサ属(*Urtica* L.)植物は、イラクサ科(*Urticaceae*)に属する双子葉植物であり、特にその種類は限定されないが、イラクサ(*Urtica thunbergiana* Sieb. et Zucc.)、ホソバイラクサ(*Urtica angustifolia* Fisch. et Zucc.)、アサノハイラクサ(*Urtica cannabina* L.)、セイヨウイラクサ(*Urtica dioica* L.)、エゾイラクサ(*Urtica platphylla* Wedd.)、イヌイラクサ(*Urtica urens* L.)等が例示される。これらのイラクサ属植物の中でも、その効果の点からイラクサ(*Urtica thunbergiana* Sieb. et Zucc.)及びセイヨウイラクサ(*Urtica dioica* L.)から選択される1種又は2種を用いることが好ましい。全草若しくは、花、葉、茎、果実、根等各部位を用いることができるが、全草若しくは根、葉を用いることが特に好ましい。

【0009】

40

シナノキ属(*Tilia* L.)は、シナノキ科植物(*Tiliaceae*)に属する双子葉植物であり、その種類は特に限定されないが、アメリカシナノキ(*Tilia americana* L. ; *Tilia glabra* Vent.)、フユボダイジュ(*Tilia cordata* Mill. ; *Tilia ulmifolia* Scop. ; *Tilia parvifolia* Ehrh.)、セイヨウシナノキ(*Tilia europaea* L.)、シナノキ(*Tilia japonica* (Miq.) Simonk.)、ヘラノキ(*Tilia kiusiana* Makino et Shiras.)、オオバボダイジュ(*Tilia maximowicziana* Shiras.)、ボダイジュ(*Tilia miqueliana* Maxim.)、ナツボダイジュ(*Tilia platyphyllos* Scop. ; *Tilia grandifolia* Ehrh.)が例示される。これらのシナノキ属植物の中でもその効果の点からフユボダイジュ(*Tilia cordata* Mill. ; *Tilia ulmifolia* Scop. ; *Tilia parvifolia* Ehrh.)、セイヨウシナノキ(*Tilia europaea* L.)、ナツボダイジュ(*Tilia platyphyllos* Scop. ; *Tilia grandifolia* Ehrh.)から選択される1種又は2

50

種以上を用いることが好ましい。花、葉、茎、根等の各部位を用いることができるが、葉若しくは花を用いることが特に好ましい。

【0010】

ニワトコ属(*Sambucus* L.)植物は、スイカズラ科(*Caprifoliceae*)に属する双子葉植物であり、その種類は特に限定されないが、アメリカニワトコ(*Sambucus canadensis* L.)、クサニワトコ(*Sambucus javanica* Reinw. ex Bl. subsp. *chinensis* ; *Sambucus chinensis* L. indl.)、セイヨウニワトコ(*Sambucus nigra* L.)、ニワトコ(*Sambucus racemosa* L. subsp. *sieboldiana* (Miq.) Hara)、トウニワトコ(*Sambucus williamsii* Hanse)等が例示される。これらのニワトコ属植物の中でも、セイヨウニワトコ(*Sambucus nigra* L.)及びニワトコ(*Sambucus racemosa* L. subsp. *sieboldiana* (Miq.) Hara)から選択される1種又は2種を用いることが好ましい。果実、花、葉、茎、根等の各部位を用いることができるが、果実、葉若しくは花を用いることが特に好ましい。

10

【0011】

アマニン(*Linum Semen*)は、アマ科(*Linaceae*)アマ属(*Linum* L.)アマ(*Linum usitatissimum* L.)の種子であり、これをそのまま、若しくは脱脂処理した残さを用いることができる。

【0012】

サイシン類は、ウマノスズグサ科(*Aristolochiaceae*)の双子葉植物で、フタバアオイ(*Asarum caulescens* Maxim.)、カナダサイシン(*Asarum canadensis* Mich.)、アサラバッカ(*Asarum europaeum* L.)等のフタバアオイ属(*Asarum* L.)植物、ウスバサイシン(*Asiasarum Sieboldii* Miq.)、オクエゾサイシン(*Asiasarum heterotropoides* Fr. Schum.)、ケイリンサイシン(*Asiasarum heterotropoides* Fr. Schum. var. *mandshuricum* (Maxim.) Kitagawa)等のアシアサルム属(*Asiasarum* L.)植物を用いることができ、その効果の点から、フタバアオイ(*Asarum caulescens* Maxim.)及びウスバサイシン(*Asiasarum Sieboldii* Miq.)から選択される1種又は2種を用いることが好ましい。全草、葉、茎、根等の各部位を用いることができるが、根を用いることが好ましい。

20

【0013】

ミカン属(*Citrus* L.)植物は、ミカン科(*Rutaceae*)に属する常緑果樹であり、特にその種類は問わないが、例えばライム(*Citrus aurantifolia* Swingle)、ヒチライム(*Citrus latifolia* Tanaka)、スィートライム(*Citrus limettiodes* Tanaka)、ベルガモット(*Citrus bergamia* Risso et Poit.)、シトロン(*Citrus medica* L.)、レモン(*Citrus limon* Burm.)、スィートレモン(*Citrus limetta* Risso)、ラフレモン(*Citrus jambhiri* Lush.)、マイヤーレモン(*Citrus meyeri* Y. Tanaka)、ザボン(*Citrus grandis* Osbeck)、オオユ(*Citrus pseudogulugul* Hort. ex Shirai)、グレープフルーツ(*Citrus paradisi* Macf.)、キヌカワ(*Citrus glaberrima* Hort. ex Tanaka)、ヤマミカン(*Citrus intermedia* Hort. ex Tanaka)、ハッサク(*Citrus hassaku* Hort. ex Tanaka)、ナルト(*Citrus medioglobosa* Hort. ex Tanaka)、ナツミカン(*Citrus natsudaidai* Hayata)、キンコウジ(*Citrus obovoidea* Hort. ex Takahashi)、オオタチバナ(*Citrus otachibana* Hort. ex Y. Tanaka)、サンボウカン(*Citrus sulcata* Hort. ex Takahashi)、ダイダイ(*Citrus aurantium* L.)、チノット(*Citrus myritifolia* Rafin.)、サツマキコク(*Citrus neoaurantium* Hort. ex Tanaka)、スィートオレンジ(*Citrus sinensis* Osbeck)、フナドコ(*Citrus funadoko* Hort. ex Y. Tanaka)、タンカン(*Citrus tankan* Hayata)、イヨカン(*Citrus iyo* Hort. ex Tanaka)、ヒュウガナツ(*Citrus tamurana* Hort. ex Tanaka)、シュンコウカン(*Citrus shunkokan* Hort. ex Tanaka)、イーチャンチー(*Citrus ichangensis* Swingle)、ユズ(*Citrus junos* Sieb. ex Tanaka)、ハナユ(*Citrus hanaju* Hort. ex Shirai)、スダチ(*Citrus sudachi* Hort. ex Shirai)、ユコウ(*Citrus yuko* Hort. ex Tanaka)、ナオシチ(*Citrus takuma-suda* chi Hort. ex Tanaka)、カボス(*Citrus sphaerocarpa* Hort. ex Tanaka)、キンギ(*Citrus nobilis* Lour.)、ウンシュウミカン(*Citrus unshiu* Mar.)、ヤツシロ(*Citrus yatsushiro* Hort. ex Tanaka)、ケラジ(*Citrus keraji* Hort. ex Tanaka)、ポンカン(*Citrus reticulata* Blanco)、チチュウカイマンダリン(*Citrus deliciosa* Tenore)、ダンシータンゼリ

30

40

50

ン(*Citrus tangerina* Hort. ex Tanaka), アルゼリアン(*Citrus clementina* Hort. ex Tanaka), ベニコウジ(*Citrus benikoji* Hort. ex Tanaka), マンキツ(*Citrus tardiferax* Hort. ex Tanaka), タチバナ(*Citrus tachibana* Tanaka), キシュウミカン(*Citrus kinokuni* Hort. ex Tanaka), スンキー(*Citrus sunki* Hort. ex Tanaka), クレオパトラ(*Citrus reshni* Hort. ex Tanaka), フムティアテンガ(*Citrus indica* Tanaka), シイクワシャー(*Citrus depressa* Hayata), コウジ(*Citrus leiocarpa* Hort. ex Tanaka), フクレミカン(*Citrus tumida* Hort. ex Tanaka), トウキンカン(*Citrus madurensis* Lour.)等が例示され、これらのミカン属植物の中でもスィートオレンジ(*Citrus sinensis* Osbeck)及びウンシュウミカン(*Citrus unshiu* Mar.)から選択される1種又は2種が好ましく用いられる。これらのミカン属植物の葉を用いる。

10

【0014】

本発明においては、上記植物は生のまま抽出に供してもよいが、抽出効率を考えると、細切、乾燥、粉碎等の処理を行った後に抽出を行うことが好ましい。抽出は、抽出溶媒に浸漬して行う。抽出効率を上げるため攪拌を行ったり、抽出溶媒中でホモジナイズしてもよい。抽出温度としては、5度から抽出溶媒の沸点以下の温度とするのが適切である。抽出時間は抽出溶媒の種類や抽出温度によっても異なるが、4時間～2週間程度とするのが適切である。

【0015】

抽出溶媒としては、水の他、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等の低級アルコール、1,3-ブチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、グリセリン等の多価アルコール、エチルエーテル、プロピルエーテル等のエーテル類、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類、アセトン、エチルメチルケトン等のケトン類などの極性有機溶媒を用いることができ、これらより1種又は2種以上を選択して用いる。また、生理食塩水、リン酸緩衝液、リン酸緩衝生理食塩水等を用いてもよい。抽出の際の植物と溶媒との比率は特に限定されないが、植物1に対して溶媒0.1～1000重量倍、特に抽出操作、効率の点で、0.5～100重量倍が好ましい。

20

【0016】

イラクサ等上記植物の上記溶媒による抽出物は、そのままでも本発明に係る微生物性リバーゼ阻害剤として用いることができるが、濃縮、乾固したものを水や極性溶媒に再度溶解したり、或いは微生物性リバーゼ阻害作用を損なわない範囲で脱色、脱臭、脱塩等の精製処理を行ったり、カラムクロマトグラフィーによる分画処理を行った後に用いてもよい。また保存のため、精製処理の後凍結乾燥し、用時に溶媒に溶解して用いることもできる。

30

【0017】

本発明においては、イラクサ等上記植物の上記溶媒による抽出物又は前記処理物をそのまま、或いは水、低級アルコール等の水性担体、乳剤、ゲル、クリーム、軟膏等の基剤に含有させたり、粉末化或いは顆粒化して微生物性リバーゼ阻害剤とする。また、リポソーム等のベシクルやマイクロカプセル等に内包させることもできる。

【0018】

上記の微生物性リバーゼ阻害剤のニキビ用皮膚外用剤及びフケ用外用剤への配合量は、その効果や添加した際の臭い、色調の点から考え、0.0001～10重量%の濃度範囲とすることが望ましい。

40

【0019】

本発明のニキビ用皮膚外用剤及びフケ用皮膚外用剤には、必要に応じて、通常医薬品、医薬部外品、皮膚化粧料及び洗浄料に配合される、油脂、保湿剤、粉体、色素、乳化剤、可溶化剤、洗浄剤、紫外線吸収剤、増粘剤、薬剤、香料、樹脂、アルコール類等を適宜配合することができる。また、本発明のニキビ用皮膚外用剤及び老けよう皮膚外用剤の剤型は任意であり、例えば化粧水などの可溶化系、クリーム、乳液などの乳化系、カラミンローション等の分散系として、提供することもでき、また噴射剤と共に充填したエアゾールの剤型をとってもよい。

【0020】

50

【実施例】

さらに実施例により、本発明の特徴について詳細に説明する。まず、本発明で用いる、微生物性リバーゼ阻害剤の調製例を示す。

【0021】

[実施例1～実施例6] 微生物性リバーゼ阻害剤

表1に示す植物各250gを乾燥、粉碎し、50容量%エタノール水溶液1.0リットル中に浸漬して、25℃で7日間静置して抽出した。抽出物をろ過してろ液を回収し、ミリポアフィルターにて除菌して、水性製剤である実施例1～実施例6を得た。

【0022】

【表1】

10

実施例	使用植物	使用部位
1	カラフトイラクサ	葉
2	セイヨウシナノキ	葉
3	ニワトコ	花
4	アマ	種子
5	ウスバサイシン	根
6	スイートオレンジ	葉

20

【0023】

上記実施例1～実施例6について、微生物性リバーゼ活性阻害効果を評価した。評価は、脱エステル化することにより蛍光を発する4-メチルウンベリフェリルオレエートに微生物性リバーゼ(アクネ菌(*Propionibacterium acnes*)由来)を作用させ、生成した蛍光性を有する4-メチルウンベリフェロンを蛍光強度計を用いて定量することにより行った。詳細には、96穴マイクロプレートに微生物由来のリバーゼ溶液を最終濃度で1mg/mlになるように調製し、各実施例を0.1mg/mlになるように添加し、さらに4-メチルウンベリフェリルオレエートを100μMになるように添加した。暗所で20分間反応させ、分解して得られた4-メチルウンベリフェロンを蛍光強度計で励起波長:355nm、蛍光波長:460nmの条件で測定した。微生物性リバーゼ活性阻害効果は、4-メチルウンベリフェリルオレエートと微生物由来リバーゼ溶液のみで反応させた場合に生成した4-メチルウンベリフェロン量を100とした、実施例を添加した場合に生成した4-メチルウンベリフェロン量にて表した。結果を表2に示した。

30

【0024】

【表2】

実施例	微生物性リバーゼ活性阻害効果
1	86.2
2	85.3
3	79.1
4	65.2
5	74.6
6	71.6

10

【0025】

表2より明らかなように、本発明の実施例1～実施例6は、いずれも高い微生物性リバーゼ活性阻害効果を示していた。

【0026】

20

次に実施例1～実施例6に示した微生物性リバーゼ阻害剤を配合したニキビ用皮膚外用剤に係る実施例を示す。

【0027】

[実施例7～実施例12] 皮膚用ローション

(1)エタノール	10.0 (重量%)
(2)ヒドロキシエチルセルロース	1.0
(3)表3に示した微生物性リバーゼ阻害剤	5.0
(4)グリセリン	7.0
(5)グアイアズレンスルホン酸ナトリウム	0.5
(6)精製水	76.5

30

製法：(1)～(6)を混合し、均一とする。

【0028】

【表3】

実施例	微生物性リバーゼ阻害剤
7	実施例1
8	実施例2
9	実施例3
10	実施例4
11	実施例5
12	実施例6

40

【0029】

実施例7～実施例12に示した皮膚用ローションのニキビ症状緩和効果を示すため、ニキビ症状を有する10才代～20才代の男女パネラー20名を一群として、1日2回ニキビ

50

の発生している部位に、1ヶ月間連続して使用させ、使用開始前と使用終了後のニキビの状態を観察した。参考のため、微生物性リバーゼ阻害剤を精製水に代替した比較例1を調製し、同様に評価した。結果は、ニキビ症状の改善状況について、「改善」、「やや改善」、「変化無し」、「悪化」の4段階にて評価し、各評価を得たパネラー数にて表4に示した。

【0030】

【表4】

サンプル	ニキビ症状 改善効果			
	改善	やや改善	変化無し	悪化
比較例1	0	10	8	2
実施例7	1	8	11	0
実施例8	2	6	12	0
実施例9	4	7	9	0
実施例10	5	8	7	0
実施例11	3	9	8	0
実施例12	4	9	7	0

10

20

30

【0031】

表4より明らかなように、本発明の実施例7～実施例12使用群では、いずれにおいてもニキビ症状の悪化したパネラーは存在せず、8名以上のパネラーにおいて改善傾向を認めている。これに対し、比較例1使用群では、症状の明確な改善が認められたパネラーはおらず、逆に悪化したパネラーが10%存在していた。

【0032】

なお、本発明の実施例7～実施例12については、上記使用試験期間中に含有成分の析出、分離、凝集、変臭、変色といった製剤の状態変化は全く見られなかった。また、各実施例使用群において、皮膚刺激性反応や皮膚感作性反応を示したパネラーは存在しなかった。

【0033】

続いて、本発明の他のニキビ用皮膚外用剤の処方を示す。

【0034】

[実施例13] O/W乳化型美溶液

(1)スクワラン	5.0 (重量%)	
(2)白色ワセリン	2.0	40
(3)ミツロウ	0.5	
(4)ソルビタンセスキオレエート	0.8	
(5)ポリオキシエチレンオレイルエーテル(20EO)	1.2	
(6)パラオキシ安息香酸メチル	0.1	
(7)プロピレングリコール	5.0	
(8)精製水	59.1	
(9)カルボキシビニルポリマー1.0重量%水溶液	20.0	
(10)水酸化カリウム	0.1	
(11)エタノール	5.0	
(12)実施例1に示した微生物性リバーゼ阻害剤	1.0	50

(13)香料

0 . 2

製法：(1)～(5)の油相成分を混合し75に加熱して溶解，均一化する。一方(6)～(8)の水相成分を混合，溶解して75に加熱し、前記の油相成分を徐々に添加して予備乳化する。(9)を添加した後ホモミキサーにて均一に乳化し、(10)を加えてpHを調整する。冷却後40にて(11)～(13)を添加し、混合，均一化する。

【0035】

[実施例14] 皮膚用ゲル剤

(1)精製水	9 0 . 9 (重量%)	
(2)カルボキシビニルポリマー	0 . 5	
(3)実施例2に示した微生物性リバーゼ阻害剤	0 . 5	10
(4)ジプロピレングリコール	8 . 0	
(5)水酸化カリウム	0 . 1	

製法：(1)に(2)及び(3)を均一に溶解した後、(4)を添加し、次いで(5)を加えて増粘させる。

【0036】

[実施例15] 皮膚用クリーム

(1)ミツロウ	6 . 0 (重量%)	
(2)セタノール	5 . 0	
(3)還元ラノリン	3 . 0	
(4)スクワラン	2 9 . 5	20
(5)親油型グリセリルモノステアリン酸エステル	4 . 0	
(6)ポリオキシエチレン(20EO)ソルビタンモノラウレート	5 . 0	
(7)プロピレングリコール	5 . 0	
(8)実施例3に示した微生物性リバーゼ阻害剤	1 . 0	
(9)精製水	4 1 . 5	

製法：(1)～(6)の油相成分を混合，溶解して75に加熱する。一方、(7)～(9)の水相成分を混合，溶解して75に加熱する。次いで、上記水相成分に油相成分を添加して予備乳化した後、ホモミキサーにて均一に乳化する。

【0037】

[実施例16] ゼリー状ピールオフパック

(1)ポリビニルアルコール	1 5 . 0 (重量%)	
(2)カルボキシメチルセルロース	5 . 0	
(3)1,3-ブチレングリコール	3 . 0	
(4)エタノール	6 . 0	
(5)ポリオキシエチレン(20EO)オレイルエーテル	0 . 5	
(6)実施例4に示した微生物性リバーゼ阻害剤	0 . 5	
(7)精製水	7 0 . 0	

製法：(7)に(3)を加えて75に加熱する。これに(1)，(2)を添加して溶解させ、(4)～(6)を添加して可溶化する。

【0038】

[実施例17] クレンジングジェル

(1)精製水	6 3 . 5 (重量%)	
(2)カルボキシビニルポリマー	0 . 5	
(3)無水ケイ酸	7 . 0	
(4)実施例5に示した微生物性リバーゼ阻害剤	1 . 0	
(5)グリセリン	1 0 . 0	
(6)1,3-ブチレングリコール	5 . 0	
(7)ポリオキシエチレン(20EO)ラウリルエーテル	5 . 0	
(8)ポリオキシエチレン(50EO)硬化ヒマシ油	2 . 5	
(9)ジエチレングリコールモノエチルエーテル	5 . 0	50

(10)水酸化カリウム

0 . 5

製法：(1)を75に加熱し、(2)～(10)の成分を順次添加して、混合均一化する。

【0039】

[実施例18] マッサージゲル

(1)ジプロピレングリコール	7 . 0 (重量%)	
(2)グリセリン	8 . 0	
(3)ポリオキシエチレン(15EO)オレイルエーテル	1 . 0	
(4)カルボキシビニルポリマー	0 . 4	
(5)メチルセルロース	0 . 2	
(6)実施例6に示した微生物性リバーゼ阻害剤	1 . 0	10
(7)水酸化カリウム	0 . 1	
(8)精製水	8 2 . 3	

製法：75に加熱した(8)に、(1)～(7)の成分を順次添加、溶解、均一化する。

【0040】

[実施例19] 洗顔料

(1)ステアリン酸	2 . 0 (重量%)	
(2)セタノール	3 . 0	
(3)ワセリン	1 0 . 0	
(4)流動パラフィン	3 3 . 0	
(5)ミリスチン酸イソプロピル	7 . 5	20
(6)グリセリルモノステアリン酸エステル	2 . 5	
(7)ポリオキシエチレン(20EO)ソルビタンモノステアリン酸エステル	2 . 5	
(8)グリセリン	5 . 0	
(9)実施例1に示した微生物性リバーゼ阻害剤	0 . 5	
(10)実施例2に示した微生物性リバーゼ阻害剤	0 . 5	
(11)水酸化カリウム	0 . 1	
(12)精製水	3 3 . 4	

製法：(1)～(7)の油相成分を混合、加熱溶解し、70とする。一方、(8)～(12)の水相成分を混合して加熱溶解し、70とする。この水相成分に油相成分を徐々に添加して予備乳化し、次いでホモミキサーにて均一に乳化する。

【0041】

実施例7～実施例19に示したニキビ用皮膚外用剤を用いて、ニキビ症状緩和効果を上記方法により評価した。その結果、全ての実施例において、ニキビ症状緩和効果が認められた。また各実施例使用群において、皮膚刺激性反応や皮膚感作性反応を示したパネラーは存在しなかった。

【0042】

つぎに、実施例1～実施例6に示した微生物性リバーゼ阻害剤を配合したフケ用皮膚外用剤に関する実施例の処方を示す。

【0043】

[実施例20～実施例25] トニックローション

(1)エタノール	5 0 . 0 (重量%)	
(2)表5に示した微生物性リバーゼ阻害剤	5 . 0	
(3)香料	0 . 2	
(4)精製水	4 4 . 8	

製法：(1)～(4)の成分を、混合、均一化する。

【0044】

【表5】

40

30

実施例	微生物性リパーゼ阻害剤
20	実施例1
21	実施例2
22	実施例3
23	実施例4
24	実施例5
25	実施例6

10

【0045】

実施例20から25に示したトニックローションのフケ症状緩和効果を示すため、フケ症状を有する20才代～40才代の男性パネラー20名を一群として、1日2回、1ヶ月間連続して使用させ、使用開始前と使用終了後のフケの状態を観察した。参考のため、微生物性リパーゼ阻害剤を精製水に代替した比較例2を調製し、同様に評価した。結果は、フケ症状の改善状況について、「改善」、「やや改善」、「変化無し」、「悪化」の4段階にて評価し、各評価を得たパネラー数にて表6に示した。

20

【0046】

【表6】

サンプル	フケ症状 改善効果			
	改善	やや改善	変化無し	悪化
比較例2	0	2	10	8
実施例20	19	1	0	0
実施例21	17	3	0	0
実施例22	18	2	0	0
実施例23	19	1	0	0
実施例24	16	4	0	0
実施例25	18	2	0	0

30

【0047】

表6より明らかなように、本発明の実施例20～実施例25使用群では、いずれにおいてもフケ症状の悪化したパネラーは存在せず、8名以上のパネラーにおいて改善傾向を認めていた。これに対し、比較例2使用群では、症状の明確な改善が認められたパネラーはおらず、逆に悪化したパネラーが40%存在していた。

40

【0048】

なお、本発明の実施例20～実施例25については、上記使用試験期間中に含有成分の析出、分離、凝集、変臭、変色といった製剤の状態変化は全く見られなかった。また、各実

50

施例使用群において、皮膚刺激性反応や皮膚感作性反応を示したパネラーは存在しなかった。

【0049】

[実施例26] ヘアーローション

(1)精製水	40.4 (重量%)	
(2)ポリオキシエチレン(50EO)硬化ヒマシ油	2.0	
(3)エタノール	50.0	
(4)アボカド油	1.0	
(5)実施例3に示した微生物性リバーゼ阻害剤	1.0	
(6)塩酸ピリドキシン	0.5	10
(7)1,3-ブチレングリコール	5.0	
(8)香料	0.1	

製法：(1)に(2)を溶解した後、(3)から(8)の成分を順次添加して均一に溶解する。

【0050】

[実施例27] 養毛剤

(1)精製水	30.9 (重量%)	
(2)ポリオキシエチレン(50EO)硬化ヒマシ油	3.0	
(3)エタノール	60.0	
(4)香料	0.1	
(5)酢酸トコフェロール	0.5	20
(6)実施例4に示した微生物性リバーゼ阻害剤	0.5	
(7)ホップ50重量%エタノール抽出物	3.0	
(8)プロピレングリコール	2.0	

製法：(1)に(2)を溶解し、(3)～(8)の成分を順次添加、混合して均一に溶解する。

【0051】

[実施例28] ヘアーフォーム

(原液処方)		
(1)シリコーン油	5.0 (重量%)	
(2)パントテニルアルコール	0.5	
(3)ポリオキシエチレン(50EO)硬化ヒマシ油	1.0	30
(4)ジプロピレングリコール	7.0	
(5)メチルセルロース	2.5	
(6)精製水	67.9	
(7)エタノール	15.0	
(8)実施例5に示した微生物性リバーゼ阻害剤	1.0	
(9)香料	0.1	
(充填処方)		
原液	90.0	
液化石油ガス	10.0	

製法：(1)～(3)の混合物を(4)～(8)の溶解物に添加し、ホモミキサーで均一に乳化する。これに(9)を添加、混合し、均一とする。充填は缶に原液を充填し、バルブ装着後、液化石油ガスを充填して行う。

【0052】

[実施例29] ヘアージェル

(1)カルボキシビニルポリマー	0.50 (重量%)	
(2)グリセリン	2.00	
(3)実施例6に示した微生物性リバーゼ阻害剤	1.00	
(4)エタノール	20.00	
(5)ポリオキシエチレン(20EO)ステアリルエーテル	0.20	
(6)香料	0.10	50

(7)精製水	7 6 . 1 5
(8)水酸化ナトリウム	0 . 0 5

製法：(1)を(2)に分散する。これに、(3)～(6)を(7)に溶解して添加、混合し、(8)を加えて増粘させる。

【0053】

[実施例30] セットローション

(1)ポリビニルピロリドン・酢酸ビニル共重合体	5 . 0 (重量%)
(2)香料	0 . 1
(3)エタノール	3 0 . 0
(4)精製水	5 8 . 9
	10

(5)ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレン変性

ジメチルポリシロキサン 2 . 0

(6)グリセリン 2 . 0

(7)実施例1に示した微生物性リバーゼ阻害剤 2 . 0

製法：(1)、(2)を(3)に添加して均一に溶解する。これに、予め溶解した(4)～(7)の成分を加え、均一に溶解する。

【0054】

[実施例31] ヘアートリートメント

(1)流動パラフィン	2 0 . 0 0 (重量%)
(2)ワセリン	1 0 . 0 0
(3)ミツロウ	2 . 0 0
(5)ポリオキシエチレン(50EO)硬化ヒマシ油	3 . 0 0
(6)グリセリン	2 . 0 0
(7)カルボキシビニルポリマー	0 . 0 5
(8)キサンタンガム	0 . 0 5
(9)エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム	0 . 1 0
(10)実施例2に示した微生物性リバーゼ阻害剤	1 . 0 0
(11)精製水	6 1 . 6 0
(12)香料	0 . 2 0

製法：(1)～(4)の油相成分を加熱溶解し、80 とする。一方(5)～(11)の水相成分を混合、加熱溶解し、80 とする。これに前記油相を攪拌しながら加え、ホモジナイザーにより均一に乳化する。冷却後40 で(12)を添加し、混合する。

【0055】

[実施例32] ヘアーシャンプー

(1)精製水	5 3 . 8 5 (重量%)
(2)ポリオキシエチレン(3E.O.)ラウリル硫酸エステルナトリウム塩(30重量%水溶液)	3 0 . 0 0
(3)ラウリル硫酸エステルナトリウム塩(30重量%水溶液)	1 0 . 0 0
(4)ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド	4 . 0 0
(5)グリセリン	1 . 0 0
(6)エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム	0 . 0 5
(7)実施例3に示した微生物性リバーゼ阻害剤	1 . 0 0
(8)香料	0 . 1 0

製法：(1)を70 に加熱し、(2)～(7)を添加し、均一に溶解して冷却し、40 にて(8)を添加、混合し、均一に溶解する。

【0056】

[実施例33] ヘアーリンス

(1)シリコーン油	5 . 0 0 0 (重量%)
(3)セタノール	1 . 0 0 0

50

(4)ステアリルアルコール	0.800
(5)塩化ステアリルトリメチルアンモニウム	0.700
(6)グリセリン	3.000
(7)緑色3号	0.002
(8)実施例4に示した微生物性リバーゼ阻害剤	2.000
(9)精製水	87.348
(10)香料	0.150

製法：(5)～(9)の水相成分を混合、溶解して70℃に加熱する。一方(1)～(4)の油相成分を混合し、70℃に加熱する。前記水相に油相を添加してホモミキサーにて乳化し、冷却後40℃にて(10)を添加、混合する。

10

【0057】

実施例26～実施例33に示したフケ用皮膚外用剤を用いて、フケ症状緩和効果を上記方法により評価した。その結果、全ての実施例において、フケ症状緩和効果が認められた。また各実施例使用群において、皮膚刺激性反応や皮膚感作性反応を示したパネラーは存在しなかった。

【0058】

【発明の効果】

以上詳述したように、本発明により、安全性が高く、局所適用で微生物性リバーゼに対する阻害効果を有効に発揮し得る微生物性リバーゼ阻害剤、及びこれを有効成分として含有するニキビ用皮膚外用剤及びフケ用皮膚外用剤を得ることができた。

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 Q 19/00 (2006.01) A 6 1 Q 19/00

(56)参考文献 特開平11-043422 (JP, A)
特開2000-044419 (JP, A)
特開平10-045562 (JP, A)
特開平09-255519 (JP, A)
特開平09-255518 (JP, A)
特開平10-298025 (JP, A)
特開平07-017835 (JP, A)
特開平04-210904 (JP, A)
特開昭61-291508 (JP, A)
特開平09-118611 (JP, A)
特開平10-007544 (JP, A)
特開平11-228338 (JP, A)
特開平10-265364 (JP, A)
特開2000-154118 (JP, A)
特開平10-017458 (JP, A)
特開平07-101836 (JP, A)
特開平07-025763 (JP, A)
特開平10-279491 (JP, A)
特表平10-508313 (JP, A)
特開2000-204022 (JP, A)
特開2000-119155 (JP, A)
特開平11-012122 (JP, A)
特開平10-330222 (JP, A)
Pharmacological Research, 1993年, Vol.27, Supplement 1, p.21-22
Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 1997年, Vol.61, No.1, p.102-104

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 36/00-9068
A61K 8/00-99
BIOSIS(STN)
CA(STN)
EMBASE(STN)
MEDLINE(STN)
JST7580(JDream2)
JSTPlus(JDream2)